

FISIOLOGIA DEL PANCREAS EXOCRINO

El páncreas es un órgano que está involucrado en la digestión, esto es, en la obtención de compuestos absorbibles y utilizables a partir de los alimentos.

La fisiología pancreática nos aboca al estudio de varios parámetros:

- a) la síntesis y secreción de enzimas digestivas (células acinares);
- b) la producción del jugo pancreático alcalino que garantice el vehículo y la modificación ambiental favorable a la acción enzimática (células ductales);
- c) la regulación de estos procesos, y
- d) las pruebas funcionales para evaluarlos.

a) Síntesis y secreción de enzimas digestivas

La síntesis de proteínas es un proceso esencial para la vida de una célula; por lo tanto, cada célula está capacitada para llevar a cabo la producción de las proteínas necesarias para cumplir con sus funciones. Más allá de esta síntesis de proteínas, en esencia común a todas las células, algunas de ellas sintetizan también proteínas que cumplen funciones fuera del sitio de origen. Estas son las llamadas proteínas "for export", y una de las células que suelen tomarse como ejemplo de este proceso son las acinares del páncreas, a través de la liberación de sus enzimas.

Dejando de lado los fenómenos generales de activación celular (modificación iónica a través de la membrana, utilización de energía, captación de nutrientes, etc.), tres son los pasos generales que llevan a la producción de enzimas pancreáticas: a) reconocimiento del estímulo; b) trabajo de la maquinaria intracelular, y c) salida de las proteínas al exterior celular. Si bien estos tres pasos se dan prácticamente en la totalidad de las células secretoras, destacaremos las características propias inherentes al páncreas.

Los estímulos que actúan sobre el páncreas son nerviosos y humorales. Hasta hace algún tiempo se daba primacía al estímulo nervioso, pero con el desarrollo del estudio de las hormonas digestivas se ha llegado a establecer un patrón de control neurohumoral verdaderamente interesante con predominio hormonal.

Las fibras nerviosas llegan al órgano a través del nervio vago o de los espláncnicos; en este último caso, mediante fibras colinérgicas y adrenérgicas. Entre las hormonas capaces de estimular las cé-

lulas acinares, la colecistoquinina (CCK) es hasta el momento el estimulante por excelencia. En todos los casos, como así también ante otros estimulantes (agentes colinérgicos, drogas, péptidos, etc.), se produce la activación de un receptor de membrana, despolarización de la misma y puesta en marcha de procesos intracelulares.

El trabajo de la maquinaria intracelular incluye fenómenos de síntesis y transporte. La proteína sintetizada en los ribosomas es transferida al retículo endoplásmico y luego llevada al Golgi, donde aparecen los gránulos de zimógeno, quedando éstos en disponibilidad para su eventual secreción. La cantidad de proteína sintetizada, como así también el tipo de enzima producido, es en extremo variable en condiciones normales, dependiendo, por ejemplo, de factores tales como la edad y el tipo de alimentación.

La despolarización de la membrana causa entrada de sodio, y a través de una proteína quinasa se produce un aumento de los niveles de AMPc (hecho no aceptado por la totalidad de los autores) o bien una modificación de la relación AMPc/GMPc. Este cambio en los niveles de los nucleótidos cíclicos trae aparejada translocación del calcio intracelular, que se encuentra distribuido en distintos compartimientos, reubicándose probablemente a través de una proteína transportadora, tal cual ha sido ya descrito para otras células.

Dos hechos se suceden como consecuencia de la movilización del calcio: a) acercamiento de los gránulos de zimógeno a la membrana celular, y b) activación de un sistema contráctil tipo actomiosina con microtúbulos y microfilamentos, responsable de la fusión de la membrana del gránulo con la membrana plasmática y la salida de la proteína a la luz glandular. Este último momento de la secreción se denomina exocitosis, y en el caso particular de la célula acinar es probable que la parte remanente de membrana que queda luego de la fusión, pueda volver a ser utilizada en el Golgi para un nuevo gránulo ("recycling").

Las enzimas del jugo pancreático son amilasa, varias proteasas (tripsina, quimotripsina, carboxipeptidasa, A y B y elastasa) y dos nucleasas (ribonucleasa y desoxirribonucleasa), amén de una pequeña cantidad de fosfolipasas, colesterasa y colagenasa. Las enzimas proteolíticas se segregan en estado de precursor inactivo, agregándose en

* Profesor adjunto de la Cátedra de Fisiología con Biofísica de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata

Investigador Adjunto de la Comisión de Investigaciones Científicas de la Pcia. de Buenos Aires (CICPBA).

esos casos el prefijo "pro" (carboxipeptidasa, elastasa) o el sufijo "geno" (tripsina, quimotripsina) en la denominación de las mismas.

La amilasa desdobla el almidón, que está formado por cadenas de glucosa, y es el hidrato de carbono más común en la dieta, en sus uniones 1-4. Esta hidrólisis libera en última instancia moléculas de maltosa y algunas glucosas libres. Sin embargo, como en el almidón existen también uniones 1-6 entre las moléculas de glucosa, quedan, como residuo final de la digestión pancreática, dextrina, además de glucosa y maltosa. La glucosa es fácilmente absorbida en la unidad intestinal digesto-absortiva y lo mismo ocurre con la maltosa, que se desdobla en dos moléculas de glucosa al atravesar la membrana celular de dicha unidad.

La lipasa actúa sobre las grasas neutras de la alimentación desdoblando los triglicéridos o diglicéridos y éstos a mono-2-glicérido, que es el compuesto graso más fácilmente absorbible. La acción de la lipasa es mucho más manifiesta sobre tri que diglicérido, y es asimismo mucho más veloz cuanto mayor sea el peso molecular del ácido graso presente. No debemos olvidar, finalmente, que como la lipasa actúa en superficie y en un medio acuoso, es imprescindible el agente emulsionante representado por las sales biliares para un óptimo de efectividad.

Las enzimas proteolíticas se segregan como zimógenos o precursores inactivos cuya capacidad para actuar sobre el sustrato depende de la pérdida de uno o más fragmentos de la molécula. Estos fragmentos, de composición, longitud y ubicación variables en cada caso, funcionan como protectores del sitio activo. En el caso del tripsinógeno, por ejemplo, es la pérdida de un hexapéptido al final de su cadena, en tanto que para el quimotripsinógeno es la ausencia de los aminoácidos 13-14 y 147-148 (fig. 1).

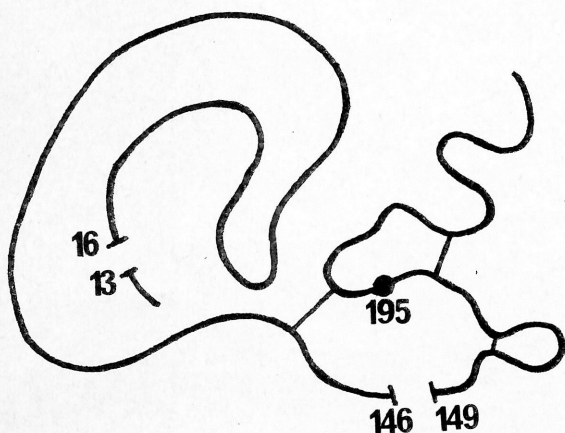


Figura 1. Esquema de la molécula de quimotripsina. Obsérvese la ausencia de los dipéptidos protectores 14-25 y 147-148, como así también el sitio activo correspondiente a la serina 195 (tomado de Lehninger, modificado).

La tripsina es la más relevante de las llamadas serinoproteasas, enzimas cuyo centro activo se

sitúa en un punto coincidente con dicho aminoácido. El tripsinógeno se activa, o en términos moleculares, pierde los seis últimos aminoácidos, por acción de otra enzima, la enteroquinasa, ubicada en la superficie del ribete en cepillo de las células duodenales. Luego de esto, la tripsina queda en condiciones de escindir la secuencia proteica a nivel de los aminoácidos básicos arginina y lisina.

La quimotripsina es liberada como quimotripsinógeno, y activada por la tripsina previamente formada. Su efecto consiste en la proteólisis sobre los aminoácidos aromáticos fenilalanina, tirosina y triptófano. La elastasa, por su parte, es activada también por la tripsina y actúa sobre los aminoácidos neutros.

Estas enzimas proteolíticas que hemos descrito son endopeptidasas; esto es, trabajan preferentemente sobre enlaces peptídicos en el interior de la cadena. A diferencia de ellas, las carboxipeptidasas A y B son exopeptidasas, limitando su acción a desenganchar el último aminoácido sin efecto sobre el interior de la proteína.

⑤ Producción de jugo pancreático alcalino

Las enzimas pancreáticas tienen un pH óptimo de acción ligeramente alcalino, que se obtiene merced a la inclusión de un elevado tenor de bicarbonato en el jugo pancreático. En condiciones basales, éste se secreta a una velocidad de 0,1 ml/min., llegando en el período posprandial hasta 4 ml/min., aproximadamente, totalizando alrededor de 700 ml en las 24 horas.

La composición iónica del jugo pancreático varía, ya sea que hablemos de período basal o de estímulo de las células ductales. La concentración de Na, K Cl y CO_3H en condiciones basales, es similar a la del plasma, con mínimas variaciones. Por el contrario, en condiciones de estímulo, si bien la concentración de Na y K se mantiene isotónica con el plasma, a medida que aumenta la velocidad de producción de jugo pancreático se

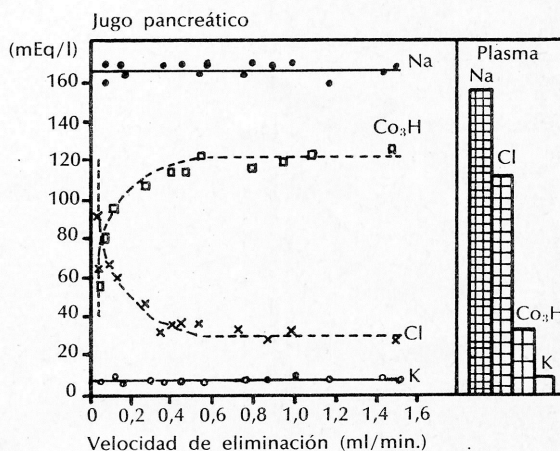


Figura 2. Relación entre velocidad de secreción y concentración de electrolitos en el jugo pancreático (tomado de Bro-Rasmussen).

incrementa el contenido de bicarbonato en detrimento de la concentración de Cl (fig. 2).

Se han formulado distintas teorías en relación con la capacidad de la célula ductal para eliminar tanto bicarbonato, ya que se presume que el paso de Na, isotónico con el plasma, sería pasivo. El agua seguiría, asimismo, los movimientos iónicos.

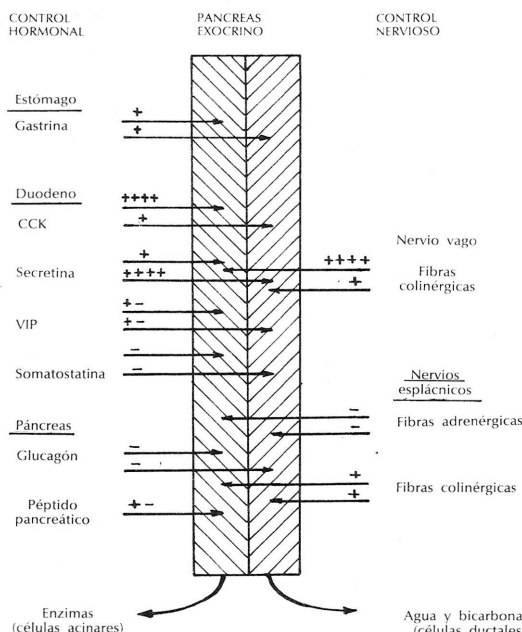


Figura 3. Representación esquemática del control neurohormonal pancreático (tomado de Singh, modificado).

Uno de los mecanismos postulados se refiere a la acción de la anhidrasa carbónica, enzima que, como bien se sabe, cataliza la reacción por la cual el anhídrido carbónico proveniente del metabolismo celular o del plasma se une al agua para formar ácido carbónico, que se desdobra luego en bicarbonato e hidrógeno. Este mecanismo está universalmente aceptado, si bien existen algunas reservas, puesto que sería menester aceptar modificaciones de pH intracelular excesivas en el momento de máxima secreción. Ello ha hecho sugerir, para ciertos momentos y circunstancias de la liberación de bicarbonato, la probabilidad de un transporte activo del mismo desde el plasma hacia la luz glandular a través de la célula ductal. También debemos recordar que, en sentido inverso, pero tal como se describió para la producción de ácido clorhídrico por las células parietales del estómago, es atrayente considerar la posibilidad de una ruptura de la molécula de agua en un ion oxhidrilo y otro hidrógeno, este último intercambiándose con sodio proveniente del tampón fosfato plasmático y el oxhidrilo combinándose con CO_2 metabólico intracelular, para dar bicarbonato de sodio en la luz glandular.

Hasta el momento, permanece sin dilucidar la participación relativa de cada uno de estos mecanismos en las distintas instancias de producción de jugo pancreático.

c) Regulación de la función pancreática

Factores hormonales

Se ha asistido en los últimos años a un auge en el estudio de diversos péptidos, presumiblemente encasillables como hormonas digestivas, atribuyéndoseles efectos específicos sobre distintos órganos, entre ellos el páncreas exocrino. Sin embargo, atendiendo a los objetivos de este artículo, vamos a hacer hincapié en la consideración de las hormonas digestivas ya aceptadas como tales, haciendo exclusión de las llamadas "hormonas candidatas".

Secretina. Es una hormona de 27 aminoácidos. Sus niveles plasmáticos por radioinmunoanálisis aumentan considerablemente luego de la acidificación de la mucosa duodenal, y en menor medida luego de una comida de prueba. La secretina se fija en un receptor de membrana y aumenta los niveles de AMPc de las células pancreáticas, estimulando así la liberación de bicarbonato en mayor medida que la de enzimas proteolíticas. Las otras enzimas prácticamente no son modificadas. Esto trae como consecuencia un aumento del volumen de jugo pancreático, con una disminución relativa de la concentración enzimática.

Glucagón. Tiene un efecto inhibitorio sobre la función exocrina del páncreas. Produce una disminución en el flujo de jugo pancreático, disminuyendo asimismo la concentración de todas las enzimas. Es mucho menos manifiesto el efecto sobre la concentración de bicarbonato. Se postula como posible mecanismo de acción una disminución de la disponibilidad de calcio por parte de la célula, o bien una competición entre glucagón y las hormonas estimulantes en los receptores de membrana.

CCK. Es una hormona de 33 aminoácidos, siendo su parte activa el octapéptido terminal. Se libera en respuesta a la presencia de aminoácidos, ácidos grasos o ácido clorhídrico, en ese orden de jerarquía, en el duodeno. A nivel celular estimula la translocación de calcio, conduciendo a una mayor exocitosis enzimática con muy moderado aumento de la liberación de bicarbonato. Como en el caso de la secretina, ha sido demostrada la ligadura de CCK a un receptor de membrana.

Gastrina. Todas las formas de gastrina circulante estimulan globalmente la secreción de jugo pancreático en animales de experimentación. Los resultados en humanos son mucho menos evidentes, sugiriéndose un distinto umbral de sensibilidad de la célula acinar con respecto a la ductal.

De las hormonas candidatas, no está de más recordar que se ha postulado un efecto estimulador pancreático del péptido intestinal vasoactivo (VIP), la bombesina y la quimotripsina (en este último caso sería el primer estímulo hormonal demostrado actuando únicamente sobre una enzima, la quimotripsina). La somatostatina, por su efecto inhibitorio sobre las células secretoras calcio-dependientes, disminuye sensiblemente la secreción pancreática, en tanto la motilina, segregada en respuesta a la alcalinización duode-

nal, frenaría la secreción de bicarbonato. Las evidencias con el péptido pancreático son contradictorias en la esfera digestiva.

Finalmente, creemos conveniente resaltar que la disponibilidad actual de hormonas químicamente puras, esto es, no contaminadas con otros péptidos capaces de actuar sobre la misma célula, ha permitido demostrar que en condiciones normales, los efectos estimulantes de la secreción de enzimas siempre van acompañados de aumento de la liberación de bicarbonato y viceversa, variando sólo la magnitud de los procesos para cada hormona.

Factores nerviosos

La regulación neural de la secreción pancreática exógena concierne esencialmente al vago. Los estudios de estimulación vagal directa, ya sea con vago íntegro o seccionado, como así también los efectuados con drogas parasimpaticomiméticas o parasimpaticolíticas demuestran la capacidad de estos nervios para estimular la liberación de jugo pancreático, con aumento de bicarbonato y enzimas. Este efecto puede ser directo, o bien sensibilizando a las células secretoras para una mejor respuesta ante los agentes humorales. Esta sinergia del control está fehacientemente demostrada, ya que ni la atropina puede bloquear la secreción promovida por CCK o secretina, ni las hormonas pueden actuar plenamente en el páncreas desnervado. Es probable, sin embargo, que la acción fundamental en lo que hace al estímulo pancreático sea ejercida por cambios humorales, actuando el parasimpático como un modulador de la respuesta.

Con mejor jerarquía, aunque de ningún modo descartable, la participación del hipotálamo y de centros nerviosos superiores en una "fase cefálica" reducida, es indudable.

Poco se conoce, en cambio, sobre la acción inhibitoria del sistema nervioso. Las evidencias experimentales indican que el estímulo de los nervios espláncnicos disminuye la función pancreática, excepción hecha de la liberación de amilasa, sin modificar el flujo sanguíneo. Los estudios clínicos son, hasta el momento, insuficientes en este capítulo.

d) Pruebas funcionales

Una prueba funcional consiste en la comparación de datos obtenidos en el caso problema con res-

pecto a estándares aceptados como normales. En el caso del páncreas, el desarrollo de pruebas funcionales es difícil debido: a) a la dificultad para obtener una muestra no contaminada; b) a la fácil modificación espontánea de los componentes de la muestra, y c) a la escasa disponibilidad de parámetros normales de comparación con rango mínimo de valores. Ello ha hecho que sean innumerables las pruebas funcionales pancreáticas preconizadas, algunas de las cuales señalaremos brevemente.

● Las pruebas directas miden la liberación de bicarbonato y enzimas en respuesta a un estímulo hormonal. Los agentes utilizados rutinariamente son secretina, CCK o ambas, y se miden volumen, bicarbonato (pico de respuesta, bicarbonato total o máximo) y enzimas (generalmente amilasa). Últimamente se vienen utilizando otros péptidos, como bombesina y ceruleína.

● Las pruebas indirectas consisten en la administración de comidas de prueba o péptidos diversos, midiendo la actividad proteolítica a través de la presencia de productos de hidrólisis enzimática en sangre o luz intestinal. Así, por ejemplo, el ácido paraminobenzoico (PABA) se administra unido a un residuo tirosilo, determinándose PABA en sangre para testificar acción quimotripsínica.

● Las pruebas fecales se dividen en morfológicas y químicas. Las primeras consisten en la observación y eventualmente cuantificación de fibras de carne y glóbulos de grasa en heces; las segundas, la determinación fecal de grasa, nitrógeno o quimotripsina.

● Las pruebas radiactivas se basan en la administración de grasas neutras y ácidos grasos, en ambos casos marcados con yodo o carbono. La comparación de niveles de radiactividad (131 en plasma, $^{14}\text{CO}_2$ en aire aspirado) permite detectar una absorción dispar en los casos de disfunción digestiva lipídica.

● Finalmente, las pruebas enzimáticas se efectúan determinando enzimas pancreáticas en fluidos orgánicos, presuponiendo que en condiciones patológicas hay liberación de estas proteínas hacia la sangre. Se valoran así la amilasa en sangre, orina y saliva, lipasa en sangre y líquido ascítico y la relación amilasa/creatinina en sangre y orina.

BIBLIOGRAFIA

- ARVANITAKIS, M. D.; COOKE, A. L.: Diagnostic tests of exocrine pancreatic function and disease. *Gastroenterology*, 74:932-948, 1978.
- BRO-RASMUSSEN, F.; KILMAN, S. A.; THAYSEN, J. H.: The composition of pancreatic juice as compared to sweat, parotid saliva and tears. *Acta Physiol. Scand.*, 37:97-113, 1956.
- JANOWITZ, H. D.: Handbook of Physiol., Sect. VI: Alimentary Canal; Vol. III: Secretion; Cap. 52: Pancreatic secretion of fluid and electrolytes. *American Physiological Society*, Washington D. C., 1967.

LEHNINGER, A. L.: Bioquímica, 2ª edición. Editorial Omega, Barcelona, 1978.

SCHULZ, I.; STOLZE, H. H.: The exocrine pancreas: the role of secretagogues, cyclic nucleotides and calcium in enzyme secretion. *Ann. Rev. Physiol.*, 42:127-156, 1980.

SINGH, M.; WEBSTER, P. D.: Neurohormonal control of pancreatic secretion. *Gastroenterology*, 74:294-309, 1978.